

## Artigo

## Um Novo Processo para a Obtenção do Antimoniato de Meglumina, Visando a Produção do Medicamento Genérico

Carvalho, A. S.; Duarte, S. L.; Costa, J. C. S.; Boechat, N.\*

Rev. Virtual Quim., 2015, 7 (2), 684-696. Data de publicação na Web: 4 de fevereiro de 2015

<http://www.uff.br/rvq>

### A New Process for Obtaining Meglumine Antimoniate Aiming at the Production of Generic Drug

**Abstract:** The meglumine antimoniate (Glucantime®) is the drug of choice used for the treatment of leishmaniasis. Despite used for over half a century, its composition and its toxic inorganic contaminants are not yet fully elucidated. These problems affect directly the quality of formulated generic drugs, resulting in serious side effects. In this article, we report a new improved process for obtaining the active pharmaceutical ingredient (IFA) of meglumine antimoniate, aiming at the production of generic drugs. Getting meglumine antimoniate bench scale, its optimization and subsequent process of "scale-up" was performed using the methodology "one-pot" where no organic solvents derived from petroleum were used. Meglumine antimoniate was obtained in good yield and exhibited low levels of toxic contaminants. In a further study, evaluation of the reaction calorimeter and analysis of heavy metals were made in order to achieve security, reliability and economy of the process. Another group who has reported its effectiveness compared to the reference drug Glucantime® assessed antileishmanial activity of this API. Parallel to the development of the synthetic process, a method has been proposed for the treatment and recycling of wastewater to improve the performance process and reduce the cost of waste treatment.

**Keywords:** Meglumine antimoniate; Glucantime®; leishmaniasis; pentavalent antimonial; scale-up.

### Resumo

O antimoniato de meglumina (Glucantime®) é o fármaco de primeira escolha utilizado para o tratamento da leishmaniose. Apesar de ser utilizado por mais de meio século, sua composição e seus contaminantes tóxicos inorgânicos ainda não estão totalmente elucidados. Estes problemas afetam diretamente a qualidade do medicamento genérico formulado, resultando em efeitos secundários graves. Neste artigo nós relatamos um novo processo melhorado de obtenção do insumo farmacêutico ativo (IFA) de antimoniato de meglumina, visando a produção do medicamento genérico. A obtenção do antimoniato de meglumina em escala de bancada, a sua otimização e posterior "scale-up" do processo foram realizadas, através da metodologia "one-pot" e não foram utilizados solventes orgânicos derivados do petróleo. O antimoniato de meglumina foi obtido em bom rendimento e apresentou baixo teor de contaminantes tóxicos. Em trabalho complementar, a avaliação calorimétrica da reação bem como as análises de metais pesados foram feitas, visando a segurança, economicidade e reprodutibilidade do processo. A atividade leishmanicida deste IFA foi avaliada por outro grupo que reportou a sua efetividade quando comparado ao fármaco de referência Glucantime®. Paralelamente ao desenvolvimento do processo de síntese foi proposta uma metodologia para o tratamento e reciclagem dos efluentes, com o objetivo de melhorar a performance do processo e diminuir o custo com tratamentos de rejeitos.

**Palavras-chave:** Antimoniato de meglumina; Glucantime®; leishmaniose; antimoniais pentavalentes; "scale-up".

\* Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese Orgânica, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, CEP 21041-250, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ [boechat@far.fiocruz.br](mailto:boechat@far.fiocruz.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20150030](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20150030)

## Um Novo Processo para a Obtenção do Antimoniato de Meglumina, Visando a Produção do Medicamento Genérico

Alcione S. de Carvalho, Silvio Luiz Duarte, Jorge Carlos S. da Costa, Núbia Boechat\*

Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Departamento de Síntese Orgânica, Rua Sizenando Nabuco, 100, Mangueiras, CEP 21041-250, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

\* [boechat@far.fiocruz.br](mailto:boechat@far.fiocruz.br)

*Recebido em 4 de fevereiro de 2015. Aceito para publicação em 4 de fevereiro de 2015*

### 1. Introdução

#### 1.1. Leishmaniose e sua quimioterapia

### 2. Resultados e Discussão

#### 2.1. Uma nova metodologia para síntese do antimoniato de meglumina

### 3. Conclusão

### 4. Experimental

## 1. Introdução

### 1.1. Leishmaniose e sua quimioterapia

A leishmaniose é uma doença parasitária que, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge cerca de 12 milhões de pessoas em 98 países endêmicos. Dentre os sete países mais afetados, o Brasil é um deles, representando mais de 90% dos novos casos anuais, tornando-se um sério problema de saúde pública.<sup>1</sup> A leishmaniose é classificada como doença negligenciada, devido ao baixo interesse das indústrias farmacêuticas na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.<sup>1,2</sup>

A leishmaniose é causada por várias espécies de protozoários flagelados

pertencentes ao gênero *Leishmania*, das quais, no Brasil, as mais importantes são: a *L. braziliensis*, a *L. mexicana* e a *L. donovani*. Elas são transmitidas ao homem por cerca de 30 espécies de vetores flebótomos, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira, birigui, dentre outros.<sup>3</sup>

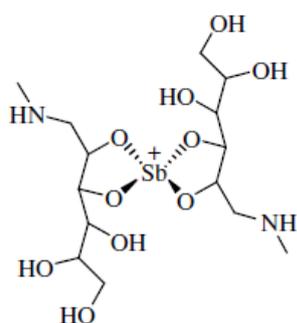
A leishmaniose pode se apresentar em três formas clínicas: a leishmaniose cutânea que afeta a pele, causa úlceras no rosto, nos braços e pernas, resultando em sérias deficiências físicas e problemas sociais; a leishmaniose muco-cutânea, derivada da forma cutânea, causa ulceração, seguida da destruição de membranas mucosas e do tecido do nariz, da boca e da garganta. Esta pode levar à morte por infecção secundária das vias respiratórias e é conhecida também como a leishmaniose tegumentar; e por último, a forma mais agressiva da doença, a

leishmaniose visceral ou Calazar, que ataca o fígado e o baço, sendo fatal se não tratada rapidamente.<sup>3</sup>

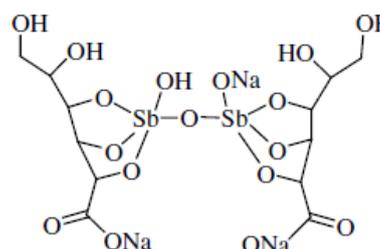
Os antimoniais pentavalentes ( $Sb^V$ ) continuam sendo os fármacos de primeira escolha para o tratamento de todas as formas de leishmanioses. Empregados clinicamente desde 1945, eles apresentam-se em duas formas: o antimoniato de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>) e o

estibogluconato de sódio (Pentostam<sup>®</sup>). Porém, no Brasil, o Pentostam<sup>®</sup> não é mais utilizado devido a cepas resistentes.<sup>4</sup> No caso de falha do tratamento pelo antimônio, outras substâncias, como a anfotericina B, paromomicina e pentamidina, podem ser usadas (Figura 1),<sup>5</sup> apesar do uso delas também ser limitado, devido aos efeitos secundários graves.

#### Fármacos de primeira escolha

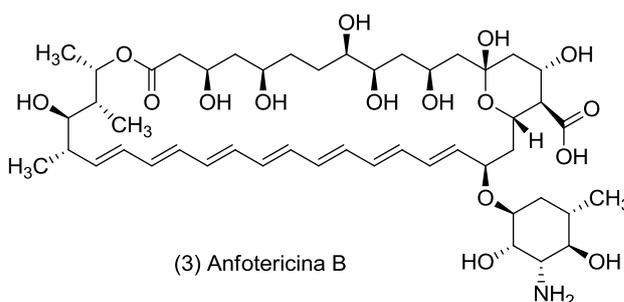


(1)Antimoniato de meglumina

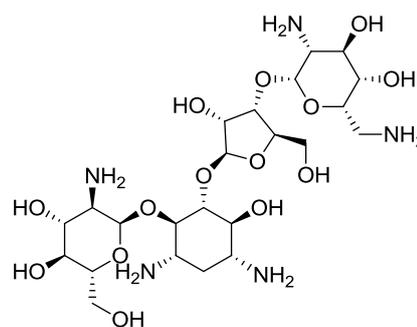


(2)Estibogluconato de sódio

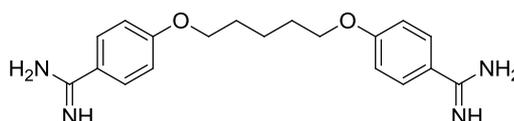
#### Fármacos de segunda escolha



(3) Anfotericina B



(4) Paromomicina



(5) Pentamidina

**Figura 1.** Estruturas dos fármacos utilizados para o tratamento das leishmanioses

Os antimoniais são administrados por via parenteral por 20 à 40 dias, necessitando de hospitalização e assim elevando o custo do

tratamento. Este fator é limitante na terapia, já que é grande a ocorrência desta parasitemia em áreas rurais, onde o

atendimento médico é precário, levando ao abandono do tratamento, aumentando o aparecimento de cepas resistentes ao medicamento.<sup>6,7</sup> No Brasil, os gastos do Ministério da Saúde com a compra de doses do Glucantime<sup>®</sup> corresponde anualmente a 55 milhões de reais.<sup>4</sup> O preço médio de cada unidade de antimoniato de meglumina (AM) injetável é de R\$ 4,63. A este gasto ainda é acrescido a aquisição de seringas, luvas, hospitalizações, etc.<sup>4,7</sup> Devido à sua elevada toxicidade, a OMS recomenda que as doses de Sb<sup>V</sup> não devam ultrapassar a 200 mg/kg por dia, evitando exceder o limite máximo de 850 mg de antimônio. O Glucantime<sup>®</sup> é comercializado em ampolas, contendo 1,5 mL/g de AM, que corresponde a 81 mg/mL de Sb<sup>V</sup>. O AM é rapidamente absorvido depois da injeção intramuscular, podendo ser detectado no cabelo, na pele e em outros tecidos, após 2 horas de administração.<sup>7,8</sup>

O arsênio e chumbo são os principais contaminantes e reações adversas graves associadas com o uso do AM genérico contaminado foram relatadas em outubro de 2000.<sup>9</sup> O Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI/FUNASA/MS) foi notificado do desenvolvimento de abscessos, nódulos e reações sistêmicas graves em pacientes usando este medicamento no Piauí, Paraná e em mais cinco outros estados.<sup>9</sup> As reações colaterais mais frequentes durante o tratamento são cefaleia, dor abdominal, anorexia, vômitos, náusea e arritmias. Porém, a formação de abscessos e nódulos não são esperadas. O CENEPI suspendeu o uso destes lotes do AM, os quais apresentaram também altos níveis de antimônio e pH abaixo do valor de referência.<sup>9</sup> Este fato ressalta a importância da necessidade de um rigoroso controle de qualidade na produção desse medicamento por parte dos fabricantes, através da determinação de impurezas inorgânicas tóxicas.

Embora os antimoniais estejam sendo utilizados para a quimioterapia por mais de meio século, sua composição, suas impurezas, seu metabolismo e o mecanismo

de ação ainda não estão totalmente elucidados.

Quanto ao mecanismo de ação, existe a hipótese que AM interfira com as atividades bioenergéticas da forma amastigota de *Leishmania*, levando-a à morte.<sup>10</sup> Porém, não se sabe se o composto ativo é a espécie Sb<sup>V</sup> ou o Sb<sup>III</sup>, que é mais tóxico. Acredita-se que Sb<sup>V</sup> possa ser um pró-fármaco, o qual seria reduzido *in vivo* a Sb<sup>III</sup> por um mecanismo que envolve tióis e/ou enzimas específicas, pois o Sb<sup>III</sup> é bem mais ativo do que Sb<sup>V</sup> contra amastigotas axênicas. Porém, sabe-se que o Sb<sup>III</sup> é também tóxico e por isso há uma concentração máxima permitida (3,0 mg/mL) de Sb<sup>III</sup> no AM comercial.<sup>10</sup>

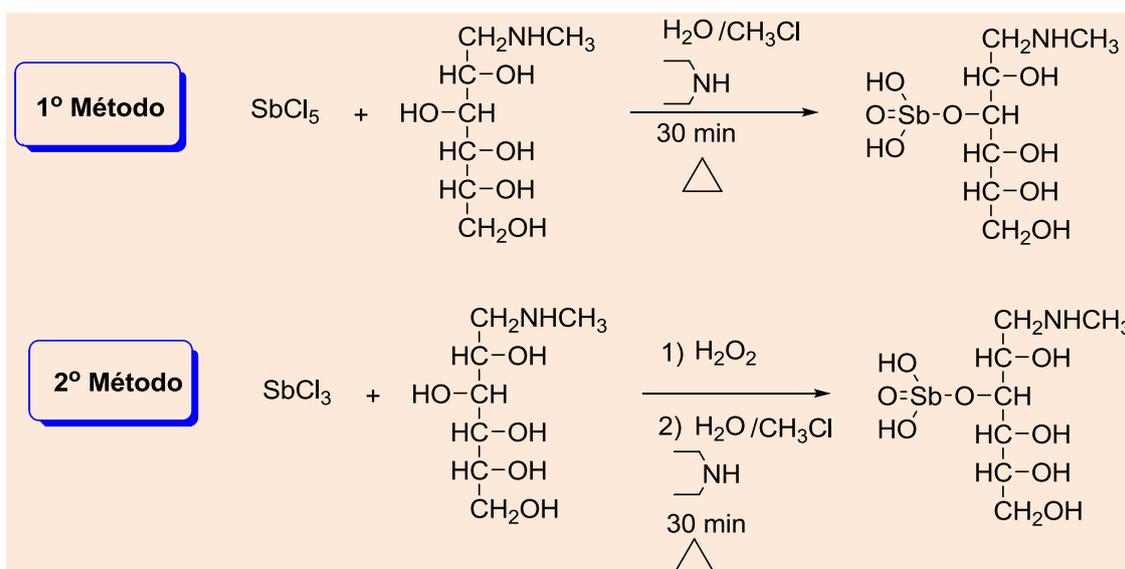
Em relação à estrutura química, até hoje existem divergências sobre a composição do AM.<sup>11</sup> A proporção molar encontrada de Sb para a *N*-metil-D-glucamina (NMG) realizado por Roberts e colaboradores foi de 1: 1,37, indicando que não é equimolar.<sup>11</sup> Uma série de oligômeros foi observada com diferentes massas atômicas, sugerindo que o AM em solução aquosa possa estar em equilíbrio como uma mistura de complexos ((NMG-Sb)<sub>n</sub>-NMG).<sup>11</sup> Em estudo mais recente identificou-se a proporção molar de Sb para NMG entre 1:1, 1:2, 2:2 e 2:3.<sup>12</sup> Já nas soluções concentradas predominam os complexos na estequiometria de 2:2, 2:3 e 2:1.<sup>12</sup>

Quatro patentes têm apresentado diferentes e complexos procedimentos para a preparação do AM.<sup>13-16</sup> Cabe ressaltar que existem grandes variações nas suas formulações genéricas, devido à falta de reprodutibilidade dos processos de obtenção, influenciando na toxicidade e estabilidade do produto. Diante de todos estes problemas, o AM é produzido com exclusividade pela Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda. como medicamento de referência e de custo elevado. A versão genérica de AM, de menor preço, não é disponível para os países endêmicos. Assim, este trabalho teve como objetivo obter o IFA do AM com qualidade, reprodutibilidade, economicidade e segurança.

## 2. Resultados e Discussão

A primeira obtenção do AM foi descrita na patente britânica da Rhone Poulenc, em 1941.<sup>13</sup> As matérias-primas empregadas foram a NMG e o pentacloreto de antimônio

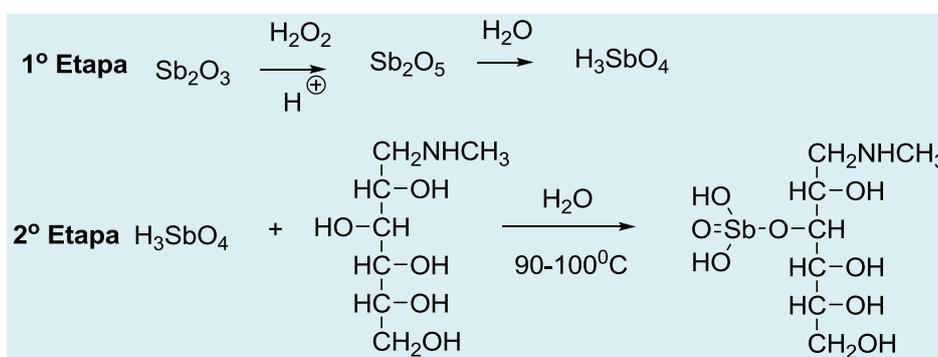
(SbCl<sub>5</sub>) ou tricloreto de antimônio (SbCl<sub>3</sub>). No primeiro procedimento, uma solução aquosa de NMG em dietilamina foi adicionada ao SbCl<sub>5</sub>, dissolvido em clorofórmio. No segundo, SbCl<sub>3</sub> foi oxidado ao Sb<sup>V</sup>, utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e o produto resultante foi misturado à NMG (Esquema 1).



**Esquema 1.** Processo de obtenção do AM descrito na patente britânica da Rhone Poulenc (1941)<sup>13</sup>

Em 1994, outra patente espanhola foi concedida com um novo procedimento para a obtenção de AM.<sup>14</sup> Nesta, também utilizou-se a NMG como matéria-prima, além do trióxido de antimônio (Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). O processo envolveu três etapas, onde na primeira o Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub> foi convertido ao pentóxido de

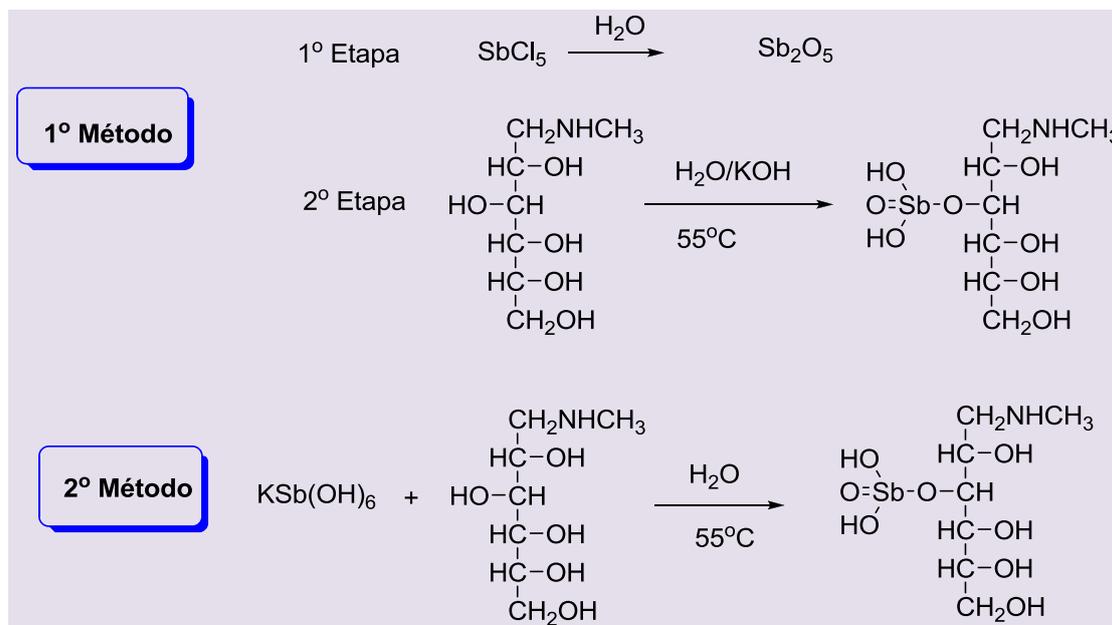
antimônio (Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), através da reação de oxidação com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Na segunda etapa, o Sb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> foi hidrolisado ao ácido antimônico, o qual, em seguida, reagiu com a NMG, em água, a 90-100°C, obtendo-se o AM (Esquema 2). Cabe ressaltar que a caracterização e pureza dos compostos não foram descritos.



**Esquema 2.** Processo de obtenção do AM descrito na patente espanhola (1994)<sup>14</sup>

Em 2001 e 2003, duas novas patentes foram concedidas, com dois novos métodos para a obtenção do AM.<sup>15,16</sup> No primeiro, o  $\text{SbCl}_5$  foi utilizado como a fonte de  $\text{Sb}^V$ , tal como na patente britânica.<sup>13</sup> Entretanto, a metodologia utilizou água como solvente, à

baixa temperatura. O segundo processo utilizou o 4-hexa-hidroxiantimoniato de potássio ( $\text{KSb}(\text{OH})_6$ ) como fonte de  $\text{Sb}^V$  para reagir com a NMG aquosa, à baixa temperatura.



**Esquema 3.** Processo de obtenção de AM descrita por patente brasileira<sup>15, 16</sup>

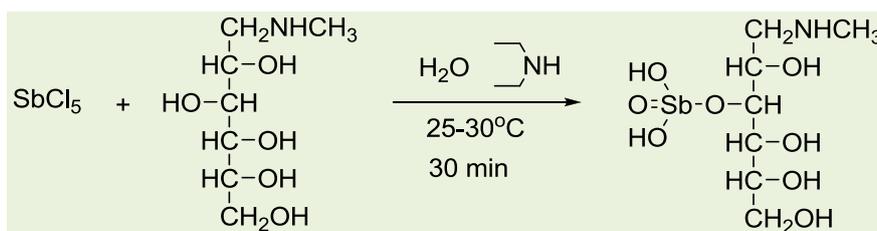
Todos esses trabalhos buscaram um procedimento com reprodutibilidade, pois é sabido que ocorrem variações no preparo do AM, mesmo utilizando a mesma metodologia. Os produtos diferem entre si com relação à estabilidade, pureza e, conseqüentemente, à toxicidade.

Neste artigo apresentamos um processo aperfeiçoado para a obtenção do AM, que comparado aos previamente relatados, é mais simples, com baixo percentual de resíduo tóxico de  $\text{Sb}^{\text{III}}$  e com bons rendimentos (90-95%). O processo apresentou-se de forma reprodutiva e com o produto dentro das especificações requeridas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA).<sup>17</sup>

## 2.1. Uma nova metodologia para obter AM

A metodologia escolhida como referência para o aprimoramento no processo de obtenção do AM foi da patente da Rhone Poulenc.<sup>13</sup> Do processo original, a primeira mudança foi a não utilização de solvente orgânico e o uso de pequenas quantidades de dietilamina, suficiente apenas para neutralizar o ácido clorídrico formado no meio de reação (Esquema 4).



**Esquema 4.** Novo processo de obtenção do AM

O processo foi fortemente exotérmico, devido à neutralização do ácido clorídrico gerado *in situ*, à hidrólise do  $\text{SbCl}_5$  e também da própria formação do AM. A segunda alteração no processo original foi a inversão da adição das matérias-primas. A adição do  $\text{Sb}^{\text{V}}$  foi feita à solução de NMG, ao contrário da descrição na patente.<sup>13</sup> Esta mudança representou um grande diferencial, pois controlou a exotermia da reação. Com esse ajuste, o calor liberado no nosso processo foi tamponado termicamente de modo mais eficiente, pois o volume da solução aquosa da NMG é bem superior ao volume do  $\text{SbCl}_5$  adicionado. Outro fator relevante nesse processo foi a adição lenta do  $\text{SbCl}_5$ , mantendo a temperatura máxima em  $30^\circ\text{C}$ . Essas alterações forneceram um processo mais seguro e com produto mais puro, contendo menos subprodutos de reação.

A análise da estrutura química do AM foi realizada utilizando técnicas convencionais tais como, espectrometria de massas, espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear unidimensional e bidimensional. Os sinais característicos do AM foram confirmados através da comparação com a amostra de Glucantime®.

O grau de pureza do AM foi determinado segundo a monografia fornecida pela ANVISA.<sup>17</sup> Devido à complexidade analítica do AM contratou-se o Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais-LAQUIA, tecnicamente reconhecido pelo Ministério da Saúde, para análise de metais pesados.<sup>19</sup> Foram avaliadas três amostras de AM e todas tiveram baixo resíduo de  $\text{Sb}^{\text{III}}$ , As e Pb, assegurando a igualdade com o produto de referência. (Tabela 1).

**Tabela 1.** Determinação de Sb (III), Sb (V), Sb total, As e Pb em diferentes amostras de AM obtidas neste trabalho, comparando com o Glucantime®

Lotes	Sb(III) (%)*	Sb (V) (%)*	Sb total (%)*	As (mg Kg)*	Pb (mg Kg)
TAM 01/03	1,31 ± 0,12	30,77 ± 0,94	32,08 ± 0,93	< 0,4	< 0,4
TAM/02/03	1,26 ± 0,13	29,63 ± 0,90	30,89 ± 0,89	< 0,4	< 0,4
TAM 03/03	1,14 ± 0,10	29,65 ± 0,93	30,79 ± 0,92	< 0,4	< 0,4
Glucantime®	1,68 ± 0,10	29,77 ± 0,94	30,09 ± 0,89	< 0,4	< 0,4

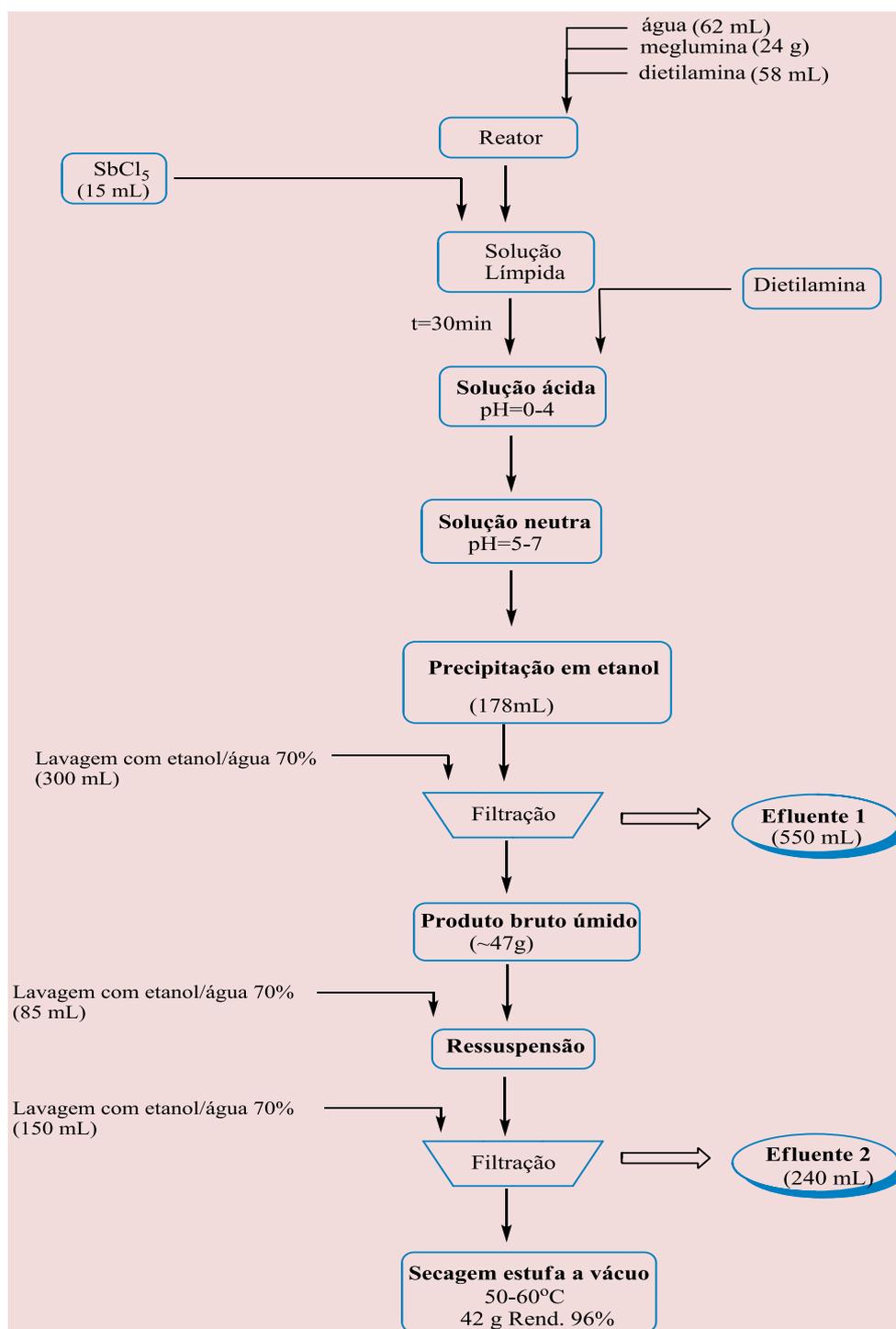
Devido à alta exotermia da reação, durante a transferência do processo da escala de laboratório para piloto, observou-se a necessidade do estudo calorimétrico no reator RC1.<sup>18</sup> Isto porque com o aumento de escala, ocorre uma diminuição significativa na área de troca entre o meio de reação e as paredes do reator. Portanto, foram determinados a capacidade calorífica do meio de reação, o coeficiente total de

transferência de calor e a variação de entalpia.<sup>18</sup> O modelo matemático desenvolvido nesse estudo reproduziu com precisão os resultados experimentais, tornando possível determinar o funcionamento seguro de condições exotérmicas extremas, diminuindo assim, os riscos experimentais e garantindo a maior pureza do produto.<sup>18</sup>

Outra inovação neste processo foi o isolamento do AM (esquema 5), que ocorreu por precipitação, no próprio reator, e etanol, seguido de lavagem em 70% etanol/água. Esta purificação se faz necessária para remover o cloridrato de dietilamina residual. Além da praticidade do isolamento, ele

elimina o risco maior de subprodutos.

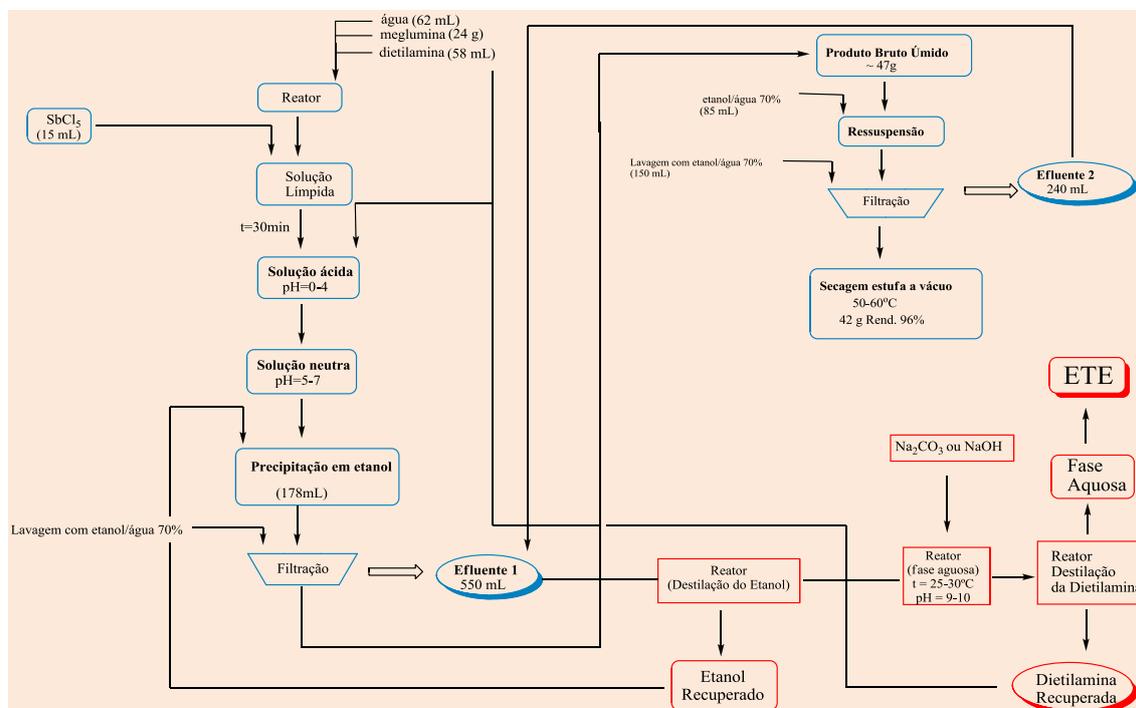
A transferência desta tecnologia foi feita para uma indústria farmoquímica nacional, que avaliou com sucesso a escala semi-industrial e que detém a exclusividade de uso do processo.



Esquema 5: Diagrama do novo processo de obtenção do AM

Considerando a necessidade de um contínuo desenvolvimento econômico, social e ambiental sustentável, é necessário aprimorar os processos químicos, visando diminuir a geração de resíduos e efluentes

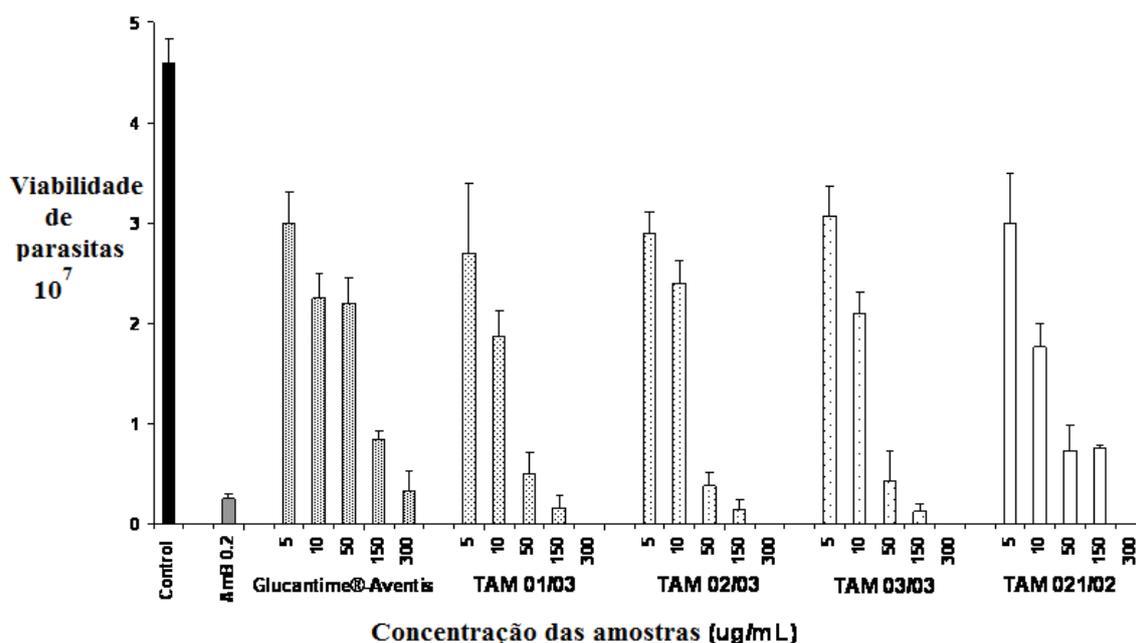
tóxicos. Com este objetivo, foi feita a reciclagem de efluentes através da destilação do etanol e da dietilamina. Os produtos reciclados podem ser reaproveitados na produção industrial de AM (esquema 6).



**Esquema 6:** Diagrama global do novo processo de obtenção do AM

A avaliação biológica dos diferentes lotes do IFA AM foi realizada por Rabello e colaboradores<sup>20</sup> em formas amastigotas de *Leishmania chagasi* e *Leishmania amazonensis in vitro* e *Leishmania amazonensis in vivo*. Foram avaliados quatro lotes e comparados com o fármaco de referência da Aventis

Pharma Ltda. Os resultados demonstraram que os IFAs de AM produzidos por Farmanguinhos tiveram o mesmo perfil de atividade biológica que o medicamento de referência Glucantime<sup>®</sup> (Aventis) (Figura 2) (Tabela 2).



**Figura 2.** Atividade do antimoniato de meglumina Glucantime® - Aventis e quatro amostras produzidas em Farmanguinhos (TAM 01/03, TAM 02/03, TAM 03/03 e TAM 021/02) contra formas de amastigotas de *L. (L.) chagasi* (A) e *L. (L.) amazonensis* (B). Anfotericina B (AmB) foi usada como medicamento de referência<sup>20</sup>

**Tabela 2:** Concentrações inibitórias (IC<sub>50</sub>) de Glucantime® e antimoniato de meglumina produzidos em Farmanguinhos - Fiocruz TAM 03/01 contra amastigota intracelular de três espécies de *Leishmania*.

Parasitas	IC <sub>50</sub> - µg/mL		
	Glucantime <sup>R</sup> - Aventis	TAM 01/03	Valor p
<i>L. (L.) chagasi</i>	127,6	26,3	0,000
<i>L. (L.) amazonensis</i>	22,9	15,4	0,092
<i>L. (L.) braziliensis</i>	24,2	12,1	0,021

### 3. Conclusão

Após a avaliação experimental dos processos de obtenção do IFA do AM, disponíveis na literatura, foi desenvolvida e otimizada uma nova metodologia capaz de produzir o AM em bons rendimentos e com bom grau de pureza. A obtenção foi *one-pot* com controle da exotermia da reação. Esta diferença garante a segurança do processo e previne a formação de impurezas. Paralelamente ao desenvolvimento do processo de obtenção, foi realizada a reciclagem dos efluentes, com o objetivo de

se ter um processo ambientalmente amigável e de menor custo. Estudos calorimétricos e farmacológicos desenvolvidos por grupos parceiros atestaram o sucesso do processo.

### 4. Experimental

Os reagentes comerciais para esta síntese foram utilizados sem purificação adicional. Álcool etílico, *N*-metil-D-glucamina, dietilamina e SbCl<sub>5</sub> foram obtidos a partir de Spectrum Laboratory Products and Chemical Metal Industries, respectivamente. O AM

(Glucantime®), utilizado como referência foi obtido da Aventis Pharma, Ltda. (São Paulo, Brasil). Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos a 400 e 100 MHz, respectivamente, de um espectrômetro Bruker Advance, equipado com sonda de 5 mm, utilizando tetrametilsilano como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram apresentados em ppm. Espectros de absorção no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) foram registrados num espectrômetro Shimadzu IR Prestige-21 por reflectância em KBr. Os espectros de massas com ionização electrospray no modo positivo (ESI-MS (+)) foram determinados em equipamento Waters® Micromass ZQ 4000. Os valores são expressos como uma razão massa/carga ( $m/z$ ) e são equivalentes ao peso molecular mais um próton. A identificação de metais do AM foi medida no Laboratório de Análises Químicas e Ambientais Industriais (LAQIA), da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Brasil.

O espectro CIROS simultâneo CDD (Instrumentos analíticos Spectro, Kleve, Alemanha), foi obtido de um espectrômetro de plasma indutivamente acoplado à emissão óptica (ICP-OES), com configuração axial e um nebulizador de fluxo cruzado acoplado a uma dupla passagem com Scott-tipo, foi utilizado para a determinação de Pb. As condições de funcionamento do equipamento de ICP-OES foram as seguintes: uma fonte de radiofrequência de 1400 W; argônio para geração de plasma; gás de plasma de 14, 1,00 e 0,90 l min<sup>-1</sup> respectivamente. Para comparar os resultados, um espectrômetro de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS, PerkinElmer-SCIEX, modelo Elan DRC II, Thornhill, Canada), equipado com um nebulizador concêntrico (Meinhard Associates, dourado, EUA), uma câmara de nebulização ciclônica perplexo (Glass expansão, Inc., West Melbourne, Austrália) e uma tocha de quartzo com um injetor de tubo de quartzo (2 mm ID) foi utilizada. As condições de funcionamento para a ICP-OES

e ICP-MS foram selecionadas de acordo com as recomendações do fabricante.

A concentração total de Sb, foi medida em um espectrômetro de absorção atômica (Analytik Jena, Jena, Alemanha), modelo Vario 6, equipado com uma célula de quartzo de fornalha (HS5, de 100 mm de comprimento, 10 mm ID) que foi aquecida eletro termicamente a 900°C. Uma lâmpada de cátodo oco de antimônio, operando a 9,0 mÂ, foi utilizada como uma fonte de radiação, e uma lâmpada de deutério foi usada para a correção de fundo. O comprimento de onda foi de 217,6 nm e a passagem de banda espectral foi de 0,2 nm. Argônio (99,996%; White Martins, Brasil) foi utilizado como gás de transporte e a determinação de Sb<sup>III</sup> foi acoplada a um acessório com geração de hidreto (MHS-10 sistema, Perkin-Elmer). Todas as medições foram efetuadas em modo de absorbância integrada (área do pico).

**Preparação do antimoniato de meglumina (AM).** O pentacloreto de antimonio ( $\text{SbCl}_5$ ) foi lentamente adicionado à uma solução de *N*-metil-D-glucantime (24,1 g, 0,12 mol), água (62,4 mL) e dietilamina (58 mL, 1,78 mol) à 20-25°C. A mistura foi agitada durante 60 minutos, e o pH foi ajustado para 5-7 com dietilamina. Em seguida, o etanol (178 mL) foi adicionado precipitando o produto na forma de cristais brancos. O produto foi filtrado a vácuo.

Purificação: o produto filtrado foi agitado em etanol (85 mL) durante 20 min. a 20-25°C, e após este tempo foi filtrado obtendo o produto com rendimento de 95%.

As fases aquosas combinadas do processo foram destiladas como uma mistura azeotrópica, a 78°C, para remoção do etanol. O pH da solução aquosa remanescente foi ajustado para 9 com adição de NaOH e a solução foi destilada novamente.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Alvar, J.; Vélez, I. D.; Bern, C.; Herrero, M.; Desjeux, P.; Cano, J.; Jannin, J.; den Boer, M. Leishmaniasis Control Team, W.H.O. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* **2012**, *7*, 35671. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>2</sup> Molyneux, D. H.; Hotez, P. J.; Fenwick, A. Rapid-impact interventions: how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Medicine* **2005**, *2*, 336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>3</sup> Murray, H. W.; Berman, J. D.; Davies, C. R.; Saravia, N. G. Advances in leishmaniasis. *Lancet* **2005**, *366*, 1561. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>4</sup> Magalhães, J. L.; Antunes, A. M. S. A.; Boechat, N. Tendências tecnológicas no setor farmacêutico. A questão das doenças tropicais negligenciadas, editora Synergia, 2012.
- <sup>5</sup> de Oliveira, C. I.; Nascimento, I. P.; Barral, A.; Soto, M.; Barral-Netto, M. Challenges and perspectives in vaccination against leishmaniasis. *Parasitology International* **2009**, *58*, 319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>6</sup> Berman, J. D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Diseases* **1997**, *24*, 684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>7</sup> Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Segunda edição atualizada - Brasília: editora do Ministério da Saúde, 180 p, 2007.
- <sup>8</sup> WHO. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/leishmaniasis/en>>. Acesso em: 1 junho 2014.
- <sup>9</sup> Boletim eletrônico EPIDEMIOLOGICO - Fundação Nacional da Saúde - FUNASA, ANO 01, N° 01 12/03/2001 - Reações adversas graves associadas com o uso de Antimoniato de meglumina contaminado com arsênio e chumbo, editora do Ministério da Saúde.
- <sup>10</sup> Bento, D. B.; de Souza, B.; Steckert, A. V.; Dias, R. O.; Leffa, D. D.; Moreno, S. E.; Petronilho, F.; de Andrade, V. M.; Dal-Pizzol, F.; Romão, P. R. Oxidative stress in mice treated with antileishmanial meglumine antimoniate. *Research in Veterinary Science* **2013**, *95*, 1134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>11</sup> Roberts, W. L.; McMurray, W. J.; Rainey, P. M. Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimonate (Glucantime). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *42*, 1076. [[PubMed](#)]
- <sup>12</sup> Frézard, F.; Martins, P. S.; Barbosa, M. C. M.; Pimenta, A. M. C.; Ferreira, W. A.; de Melo, J. E.; Mangrum, J. B.; Demicheli, C. J. New insights into the chemical structure and composition of the pentavalent antimonial drugs, meglumine antimonite and sodium stibogluconate. *Journal Inorganic Biochemistry* **2008**, *102*, 656. [[PubMed](#)]
- <sup>13</sup> Gailliot, P. L. GB 533354 (FR 868747) **1941** (CAN 36:6309). [[Link](#)]
- <sup>14</sup> Joan, F. B.; Concepcio, M. C. ES Patent 2.050.614 **1994** (CAN 122:196972). [[Link](#)]
- <sup>15</sup> Demicheli, C. BR 9907575 **2001** (CAN 137:52467). [[Link](#)]
- <sup>16</sup> Demicheli, C.; Frezard, F. BR 2001006305 **2003** (CAN 139:190093).
- <sup>17</sup> Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso em: 1 junho 2014.
- <sup>18</sup> Barreto, A. G. Jr.; Estevão, L. R. M.; Biscaia, E. C. Jr.; Carvalho, A. S.; Duarte, S. L.; Costa, J. C. S.; Souza, M. V. N.; Mendonça, J. S.; Silva, J. F. C. Evaluating the effect of the antimonium pentachloride feed rate to ensure safer conditions during the synthesis of Meglumine Antimoniate. *Industrial Engineering Chemistry Research*, **2005**, *44*, 6578. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>19</sup> Sierra, G. A.; Flores, E. M. M.; Noronha, E. F.; Macedo, V. O. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. A comparative approach using historical controls. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2003**, *98*, 145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>20</sup> Moraes-Teixeira, E.; Carvalho, A. S.; Costa, J. C. S.; Duarte, S. L.; Mendonça, J. S.; Boechat, N.; Rabello, A. *In vitro* and *in vivo* activity of meglumine antimoniate produced

at Farmanguinhos-Fiocruz, Brazil, against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (L.) chagasi* and *L. (Viannia) braziliensis*.

*Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **2008**, *103*, 358. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]